



FACULTAD DE ENFERMERÍA

TRABAJO FINAL DE GRADO

LA IMPORTANCIA DEL SEXO FEMENINO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

THE IMPORTANCE OF FEMALE GENDER IN PARKINSON'S DISEASE

Autora: María Echevarría Blanco

Tutora: M^a José Noriega Borge

Curso 2020 - 2021

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mis padres, quienes han sido desde siempre mi principal pilar y quienes han dedicado todo su esfuerzo, su tiempo y sus recursos para educarme de la mejor manera posible. Gracias por haberme animado y ayudado a seguir, por enseñarme que nunca hay que rendirse.

También quiero dar las gracias a Oliva San Millán Pérez por haber sido mi cómplice en esta aventura hasta el último momento y a M^a Antonia Haya Gómez, quien ha sido mi inspiración para la realización de este trabajo. A ambas dos las doy las gracias por haberme inspirado siempre con su ejemplo.

AVISO RESPONSABILIDAD UC.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE	4
GLOSARIO ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD DE PARKINSON	7
2. OBJETIVOS	10
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	10
2.1. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	10
3. METODOLOGÍA.....	10
4. DIFERENCIAS DE SEXO.....	11
4.1. DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE SEXO	11
4.2. DIFERENCIAS DE SEXO EN SÍNTOMAS MOTORES.....	11
4.3. DIFERENCIAS DE SEXO EN SÍNTOMAS NO MOTORES.....	13
4.4. CALIDAD DE VIDA	15
5. MARCADORES Y FACTORES DE RIESGO	16
5.1. FACTORES GENÉTICOS.....	16
5.2. FACTORES MEDIOAMBIENTALES.....	17
6. TRATAMIENTO	18
6.1. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	18
6.2. ESTRÓGENOS.....	18
6.3. INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS	19
7. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA EP	21
8. CONCLUSIONES	22
9. BIBLIOGRAFÍA.....	23
10. ANEXOS.....	27

GLOSARIO ABREVIATURAS

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

DEEP: Desgaste en la Enfermedad de Parkinson

ECP: Estimulación Cerebral Profunda

EP: Enfermedad de Parkinson

FNMs: Fluctuaciones No Motoras

NMSS: Escala de los Síntomas No-Motrices de la Enfermedad de Parkinson

SM: Síntomas Motores

SNM: Síntomas No Motores

SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único

TRE: Terapia de Reemplazo con Estrógenos

UPDRS: Escala Unificada para la Enfermedad del Parkinson

RESUMEN

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico neurodegenerativo que afecta al estado físico, social, funcional y emocional de quienes la sufren.

Las diferencias relacionadas con el sexo biológico en cuanto al desarrollo de la enfermedad de Parkinson son un factor muy importante. A pesar de que los hombres tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, son las mujeres quienes tienen una tasa de mortalidad más elevada y una progresión más rápida de esta.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, a través de una búsqueda en diferentes bases de datos, y se han encontrado diferencias relevantes de la EP en relación a aspectos como los síntomas motores y no motores, los factores de riesgo de la enfermedad y la respuesta a los distintos tratamientos.

Sin embargo, a pesar de toda esta información que pone en claro las diferencias existentes, los estudios con respecto al sexo femenino son escasos, así como la actuación de los profesionales sanitarios ya que, aunque existiendo protocolos de detección temprana de la enfermedad y del control de su sintomatología, no se hace diferencia ni se personaliza el trato al paciente en función del sexo y sus características más comunes.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; sexo femenino; diferencias sexuales.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disorder that affects the physical, social, functional and emotional state of those who suffer from it.

Biological sex-related differences in the development of Parkinson's disease are a very important factor. Although men are more likely to develop the disease, it is women who have a higher mortality rate and a faster progression of it.

In this work, a bibliographic review has been carried out through a search in different databases and relevant differences have been found in PD in relation to aspects such as motor and non-motor symptoms, risk factors for the disease and response to the different treatments.

However, despite all this information that makes clear the existing differences, studies regarding the female sex are scarce, as well as the performance of health professionals since, although there are protocols for early detection of the disease and control. From their symptoms, the treatment of the patient is not made different or personalized based on sex and their most common characteristics.

Keywords: Parkinson's disease; female sex; sexual differences.

1. INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los trastornos neurológicos son un problema de salud que repercute a personas de diferentes edades y sexos de forma mundial. Todas las patologías que dañan al sistema nervioso central se asocian con una disminución de la calidad de vida, un aumento de la discapacidad y una pérdida de rendimiento funcional ¹.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la afectación neurológica más frecuente en el anciano, junto con la demencia.

Ataño tanto a hombres como a mujeres, y más del 70% de las personas diagnosticadas de Parkinson supera los 65 años; aunque no es una enfermedad exclusivamente de personas de edad avanzada, ya que el 30% de los diagnosticados tienen menos de 65 años ².

Según la Federación Española de Parkinson, en España sufren esta enfermedad más de 160.000 personas. En el mundo, más de 7 millones ³.

El nombre de este padecimiento se debe al médico inglés James Parkinson (1755 – 1824), quien la describió en el año 1817, bajo el nombre de “parálisis temblorosa” o “parálisis agitante” ⁴.

La EP pertenece a los llamados Trastornos del Movimiento y a día de hoy se desconoce su causa última. Sin embargo, se considera que se podría deber a una combinación de factores genéticos, medioambientales y aquellos que son derivados del propio envejecimiento. El diagnóstico se realiza en base a la historia clínica y la exploración neurológica de la persona, ya que no existe un único marcador biológico exclusivo.

En cuanto a su fisiopatología, la EP se trata de un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso de forma crónica y progresiva. Se caracteriza por una gran pérdida o degeneración de un grupo de neuronas encargadas de controlar y coordinar los movimientos corporales y el tono muscular.

Las neuronas en conjunto, forman un núcleo denominado sustancia negra la cual se encuentra en el tronco del encéfalo; zona en la que, junto a otros núcleos, se controla el movimiento, la consciencia, la alerta, la visión y la audición.

La sustancia negra se divide en dos regiones: la parte compacta y la parte reticulada, cada una con funciones propias. Este núcleo establece una conexión entre el mesencéfalo y las distintas regiones del sistema nervioso implicadas en funciones motoras y no motoras.

Por un lado, la parte compacta transmite señales al resto de ganglios basales y emite proyecciones dopaminérgicas al neocórtex, teniendo un papel fundamental en el inicio y en la regulación de la motricidad fina.

Por otro lado, la parte reticulada conecta los ganglios basales a otras zonas del encéfalo, como el tálamo (zona clave para el intercambio de información entre las estructuras subcorticales y la corteza cerebral) e influye en otros procesos, como en los movimientos oculares y, especialmente, en la inhibición neuronal (a través del GABA) sobre la sustancia negra compacta.

La parte compacta es más oscura que la reticulada debido a que la neuromelanina se encuentra en las neuronas dopaminérgicas. Al perderse dichas neuronas, el núcleo palidece dejándose de producir dopamina. La dopamina se trata de un derivado aminoacídico que actúa como neurotransmisor; es decir, es capaz de transportar información desde un grupo de neuronas a otro a través de mecanismos químicos y eléctricos.

La dopamina y el sistema cerebral de recompensa explican el papel tan importante que tiene la parte compacta en el aprendizaje de la respuesta frente a los estímulos. Cuando obtenemos una recompensa, el organismo secreta dopamina provocando sensaciones

placenteras. De este modo, gracias a la sustancia negra se lleva a cabo una integración entre los estímulos y las reacciones, provocando que ciertos datos externos hagan más posible la repetición de comportamiento.

Ha quedado demostrado que las lesiones que se encuentran en la parte compacta provocan déficits en la percepción del tiempo, particularmente en la detección de intervalos entre estímulos.

Las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta son imprescindibles para regular los ciclos de sueño-vigilia, siendo destacable el papel que desempeñan en el sueño REM o de movimientos oculares rápidos. Esto podría explicar los problemas de sueño que se producen frecuentemente en la EP ya que el tracto nigroestriado depende de la dopamina y son los daños que se producen en esta vía la causa de la enfermedad de Parkinson ^{5,2,6}.

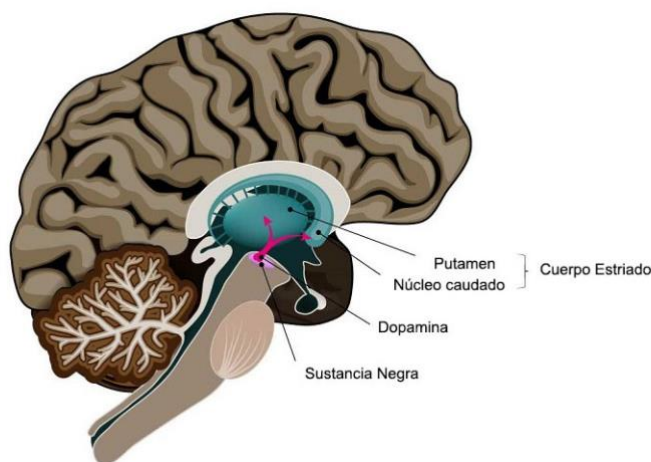


Figura1. Corte sagital del cerebro que muestra la ubicación de la Sustancia Negra en el mismo ⁷

La EP presenta una sintomatología muy característica:

Existen síntomas motores, siendo los principales los temblores lentos y rítmicos que predominan en reposo, la rigidez muscular que provoca una resistencia a la hora de mover extremidades (hipertonía muscular), la bradicinesia percibida en la falta de expresión facial o torpeza al manipular objetos, la inclinación hacia delante del tronco y la cabeza, y una posición de codos y rodillas encogidos que provoca irregularidades posturales, y las anomalías en el caminar que se refleja en una marcha lenta y en una acción de arrastrado de los pies, a veces dando pasos rápidos y cortos con dificultad para parar (festinación), o con episodios de bloqueo de la marcha.

Por otro lado, encontramos síntomas no motores como trastornos neuropsiquiátricos (trastornos afectivos, alteraciones cognitivas, delirios), trastornos del sueño, autonómicos (hipotensión ortostática, alteraciones de la micción), trastornos digestivos (disfagia) y trastornos sensoriales (dolor, parestesias).

La EP evoluciona de manera diferente en cada persona, por lo que el tratamiento suele estar adaptado a las necesidades de cada momento. En la actualidad no existe tratamiento curativo para la EP, sino que los utilizados están centrados en mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Para ello existen fármacos (como la Levodopa) y estimulaciones cerebrales profundas. Aunque también se pueden realizar actividades con un fin rehabilitador (fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional o psicología) para aumentar la autonomía e independencia de la persona ⁵.

Esta enfermedad afecta prácticamente por igual a hombres y a mujeres. Existe en todas las razas y los continentes, aunque con ligeras variaciones. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que apuntan al sexo biológico como un factor importante en el desarrollo y la expresión fenotípica de la EP. Algunas de estas variantes, están recogidas de forma general en la Figura 2.

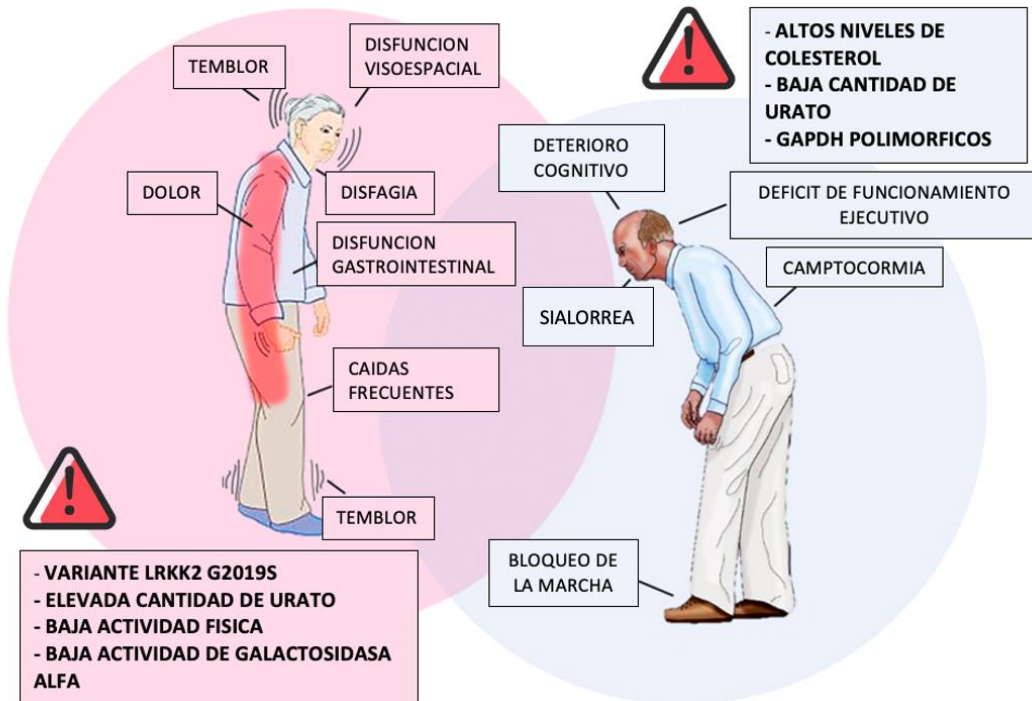


Figura 2. Diferencias en la sintomatología y factores de riesgo entre hombres y mujeres en la Enfermedad de Parkinson (modificada Cerri S. et al) ⁸

El riesgo de desarrollar EP es dos veces más alto en los hombres que en las mujeres, pero las mujeres tienen una tasa de mortalidad elevada y una progresión más rápida de la enfermedad. Además, los síntomas motores y no motores, la respuesta a los tratamientos y los factores de riesgo de enfermedad difieren entre mujeres y hombres.

Aunque las mujeres diagnosticadas con EP son una parte considerable de la población con EP, sus necesidades específicas todavía se pasan por alto. Los estudios que consideran el sexo femenino como una variable importante a tener en cuenta, están muy poco representados en la investigación.

La epidemiología y las manifestaciones de la enfermedad de la EP parecen diferir ligeramente en hombres y mujeres; y parece relevante considerar las diferencias de sexo en la EP, dado su posible impacto potencial en las estrategias de tratamiento, los resultados y la planificación social ^{8,9}.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente revisión se han dividido en objetivo principal y objetivos secundarios.

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir las diferencias de la EP en función del sexo del paciente.

2.1. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Exponer las diferencias epidemiológicas, de sintomatología y tratamiento de la EP en base al sexo.
- Reflexionar en torno al rol de la enfermería en el cuidado del paciente con EP, su calidad de vida y el posible papel diferencial que podría incluirse en la atención según el sexo.

3. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una búsqueda en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, GOOGLE ACADÉMICO y SCIELO. La búsqueda se ha efectuado en inglés y español, limitando el periodo de búsqueda a los artículos que se han publicado en los últimos 10 años.

Para localizar los artículos que forman parte de este estudio se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR”, siendo los términos MESH empleados los siguientes: Parkinson's disease; female sex; sexual differences.

Los artículos que se han utilizado se incluyen en la Bibliografía de este Trabajo.

4. DIFERENCIAS DE SEXO

4.1. DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE SEXO

Existe dificultad para encontrar datos cualitativos exactos y comunes entre todos los estudios, aun así, en todos ellos se pueden observar diferencias basadas en el sexo para los factores que influyen en el pronóstico de vida en la EP, como que un diagnóstico de EP con demencia tiene un mayor impacto en la esperanza de vida de las mujeres ¹⁰.

Asimismo, las tasas de prevalencia de la EP ajustadas por edad son más altas en hombres que en mujeres, incluso en diferentes grupos étnicos; siendo a veces la prevalencia de la EP en los hombres es casi dos veces mayor que en las mujeres.

Además, la edad de inicio tiende a ser más tardía en las mujeres ⁹, llegándose a saber que la edad promedio de aparición de la EP en las mujeres es de 53,4 mientras que en ellos se sitúa en los 51,3 años ¹¹.

Existe también una mayor incidencia de la EP relacionada con la edad en ambos sexos, pero esta aumenta en los varones que se encuentran entre los 60-69 y 70-79 años ¹², tanto si padecen o no demencia.

Otra característica que se ha analizado es el peso de la persona, viéndose que los pacientes con bajo peso tenían peor pronóstico que aquellos sin bajo peso y la diferencia fue mayor en los hombres que en las mujeres. Un índice de masa corporal bajo (<18,5) está muy asociado a una supervivencia menor, pero esto ocurre sólo en los hombres. En las mujeres, cuanto mayor es el IMC, mejor es el pronóstico de supervivencia. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativa ¹³.

4.2. DIFERENCIAS DE SEXO EN SÍNTOMAS MOTORES

El diagnóstico de la EP está basado principalmente en la existencia de SM (síntomas motores). Estas diferencias basadas en el sexo pueden tener gran relevancia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. El sexo puede llegar a ser un factor importante cuando se relaciona con la expresión de las características de la EP durante su curso sintomático.

Baba et al. pudieron estudiar y observar estas diferencias, las cuales se recogen en la Tabla 1 ¹⁴.

En dicho trabajo se evaluó la escala de Hoehn y Yahr (Anexo 1) ¹⁷, utilizada para establecer el estadio evolutivo y la progresión de la enfermedad, clasificando al paciente en relación a la severidad de los síntomas. La mayor parte de los pacientes se encuentran en el estadio 2,5 o incluso por debajo; sin embargo, las mujeres tenían una mayor proporción de individuos con una escala de estadio 3 o más (33% - 19%, mujeres y hombres respectivamente).

También utilizaron la UPDRS (Escala Unificada para la Enfermedad del Parkinson) (Anexo 2) ¹⁶ que comprende 4 partes con 65 ítems los cuales tienen 5 opciones de respuesta: 0 normal, 1 ligero, 2 leve, 3 moderado y 4 grave, que se suman para dar una puntuación en cada parte y una puntuación total.

Al evaluar a los pacientes, aparecieron diferencias con respecto al sexo: la puntuación de la subescala de inestabilidad y discinesia fue significativamente peor entre las mujeres, mientras que la puntuación de la subescala de rigidez fue significativamente peor para los hombres. La puntuación motora general de la UPDRS modificada no fue significativamente diferente entre hombres y mujeres. Además, la correlación entre la puntuación motora general UPDRS y la duración de la enfermedad al inicio del estudio fue casi idéntica entre hombres y mujeres.

Tabla1. Resultados de las características clínica basadas en sexo (modificada Baba et al.) ¹⁴

	SEXO MASCULINO (n = 818)	SEXO FEMENINO (n = 410)
Escala de Hoehn y Yahr modificada		
Menor < estadio 1,5	81 (9,9)	41 (10)
Estadio 1,5	14 (1,7)	7 (1,7)
Estadio 2	403 (49,3)	162 (39,5)
Estadio 2,5	150 (18,3)	60 (14,6)
Estadio 3	90 (11)	81 (19,8)
Estadio 4	60 (7,3)	32 (7,8)
Estadio 5	20 (2,4)	27 (6,6)
UPDRS modificada		
Puntuación motora total	31 (14,2)	30 (13,7)
Puntuación temblor	2,8 (3,3)	2,5 (3,1)
Puntuación rigidez	8 (4)	7,2 (3,6)
Puntuación bradiquinesia	12,9 (6,7)	12,7 (6,6)
Puntuación disquinesia	0,8 (2,1)	1,1 (2,4)
Puntuación inestabilidad	3,9 (3,4)	4,6 (3,9)
ABVD		
No independencia	511 (62,5)	235 (57,3)
Baja dependencia	168 (20,5)	76 (18,5)
Moderada dependencia	102 (12,5)	54 (13,2)
Severa dependencia	30 (3,7)	37 (9)
Dependencia total	7 (0,9)	8 (2)

En cuanto al análisis de las ABVD (Actividades Básicas de la Vida Diaria), las mujeres mostraron capacidad de realizarlas significativamente peor ¹⁴; estando relacionado con que el sexo femenino tiene mayor probabilidad de sufrir caídas esporádicas que pueden progresar a caídas frecuentes.

En otro estudio ¹¹, se investigó el deterioro motor y la degeneración nigroestriatal en un grupo de pacientes con EP que no estaban recibiendo levodopa o agonistas dopaminérgicos (duración de la enfermedad menor o igual a 10 años) y se examinó la influencia del sexo y el estado de los estrógenos en:

1. La edad de inicio.
2. El síntoma de presentación.
3. La gravedad y la progresión de los síntomas motores (UPDRS-III).
4. La cantidad y progresión de la degeneración nigroestriatal (mediciones de tomografía computarizada por emisión de fotón único).

En los resultados se observó que, en las mujeres, la edad de inicio de la enfermedad se correlacionó positivamente con la paridad, la edad de la menopausia y la esperanza de vida fértil. Los pacientes con temblor tenían una edad de inicio de 3,6 años mayor y un deterioro de UPDRS-III un 38% más lento. Las puntuaciones medias de UPDRS-III al inicio de la enfermedad fueron iguales para ambos sexos, al igual que la tasa de deterioro, aunque las mujeres tenían un 16% más de degeneración nigroestriatal que los hombres al inicio de los síntomas y durante el curso de la EP.

Esto sugiere que, en las mujeres, el desarrollo de la EP sintomática puede verse retrasado por niveles más altos de dopamina estriatal fisiológica, posiblemente debido a la actividad de los estrógenos. Esto podría explicar las observaciones epidemiológicas de una menor incidencia y una mayor edad de inicio en ellas. Las mujeres también presentaron con mayor frecuencia temblores (67%) que los hombres (48%) (Figura 3) que, a su vez, se asocian con un deterioro motor más leve y degeneración estriatal lo que sugiere un fenotipo más benigno en mujeres con EP ¹¹.

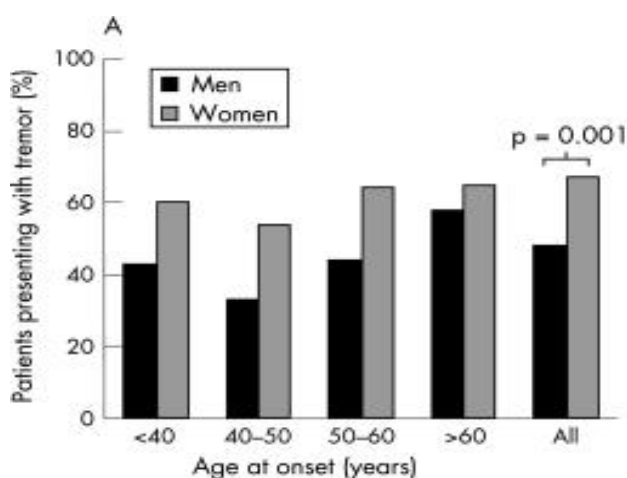


Figura 3. Síntomas motores: las mujeres presentan más temblor que los hombres en todos los rangos de edad ¹¹

Colombo D. et al ¹⁸ realizaron un estudio llamado “Detección Temprana de Desgaste en la Enfermedad de Parkinson”, o Estudio DEEP, para observar la frecuencia de los fenómenos de deterioro global entre una amplia población de pacientes, y evaluar los fenómenos asociados a este y el impacto que ejercía en la calidad de vida del paciente, incluyendo las diferencias de sexo.

Los resultados concluyeron que las mujeres con EP tienen un mayor riesgo (80,1%) de sufrir este desgaste. Se observó que la prevalencia de deterioro fue mayor entre las mujeres, según el juicio de los neurólogos (61,9% frente a 53,8% en hombres).

4.3. DIFERENCIAS DE SEXO EN SÍNTOMAS NO MOTORES

Los síntomas no motores (SNM) afectan profundamente la calidad de vida de los pacientes con EP, y también a la de sus cuidadores. Para comprender mejor la fisiopatología, la presentación clínica, la respuesta a la medicación y el pronóstico de la enfermedad, se debe identificar y analizar los posibles factores que tienen un impacto sobre esta. Se ha informado que el sexo posiblemente influya en la incidencia, la prevalencia y la presentación motora en la EP, así como en otras afecciones neurológicas; sin embargo, los resultados no han sido uniformes debido a las distintas escalas utilizadas para analizar los parámetros mencionados anteriormente.

De los nueve dominios en el Escala de los Síntomas No-Motrices de la Enfermedad de Parkinson (NMSS) (Anexo 3) ¹⁹, se ha observado que la disfunción sexual es más común en los hombres mientras que síntomas del estado de ánimo entre los que se incluyen pérdida de interés por el entorno, falta de motivación, sensación de nerviosismo y dificultad para experimentar placer se han reportado con frecuencia entre las mujeres, en una proporción más alta en comparación con los hombres.

Según Martinez-Martin et al. ²⁰, las mujeres tienen una carga de SNM significativamente mayor (según la puntuación del NMSS) en comparación con los hombres. El dominio de SNM que más afecta a las mujeres fue el dominio "misceláneo", que incluye dolor inexplicable, cambio de peso, sudoración excesiva, cambio en la capacidad para saborear u oler. También, las mujeres tienen mayor prevalencia de sufrir de bajo estado de ánimo, dolor, fatiga, nerviosismo, estreñimiento y síntomas de piernas inquietas en comparación con los hombres. Posteriormente, Solla et al. ²¹ observaron resultados similares en un estudio que comparó SNM en 156 hombres y mujeres, los cuales fueron:

1. Mayor carga de SNM en mujeres.
2. Mayor prevalencia de SNM en el estado de ánimo/apatía, sueño/fatiga y dominios cardiovasculares en mujeres.
3. Mayor prevalencia de disfunción sexual en hombres.

Sin embargo, es necesario la realización de un mayor número de estudios longitudinales para comprender el curso natural de estos SNM en ambos sexos.

La asociación del deterioro cognitivo con el sexo masculino ha sido bastante consistente en estudios previos sobre pacientes con EP y, aunque existe una mayor prevalencia y riesgo de deterioro cognitivo en hombres, no está claro si estos datos representan un efecto específico de sexo, o si son un reflejo de las diferencias generales relacionadas con el sexo en las funciones cognitivas. Estudios previos en población sana que exploran tales diferencias de sexo en las funciones cognitivas, son contradictorios.

Salvo los SNM discutidos anteriormente, las diferencias de sexo en alteraciones del sueño, babeo y alteraciones urinarias, no han sido uniformes. Sin embargo, el factor más importante, que puede destacar el porqué de estas discrepancias en los resultados, es la falta de uniformidad en el uso de escalas de calificación para evaluar los SNM. Además, su espectro y gravedad también dependen de otros factores como la edad, la duración, el estadio de la enfermedad y el perfil de medicación.

Muchos de estos SNM fluctúan con los SM y están relacionados con los niveles en sangre de levodopa. Estos síntomas son molestos y provocan una reducción de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores por lo que en estos últimos tiempos ha ido creciendo el interés por de las fluctuaciones no motoras (NMFs) para poder reconocerlos y cuantificarlos ²². Aunque la mayoría de los estudios han informado un mayor riesgo de fluctuaciones motoras en mujeres con EP en comparación con los hombres, estudios similares que exploran el efecto de sexo en NMFs son escasos en la literatura.

Hasta ahora, únicamente un estudio prospectivo ha explorado las diferencias de sexo de estas fluctuaciones y ha informado de un mayor grado de NMFs en mujeres en comparación con los hombres. Sin embargo, se requieren más estudios para comprender este fenómeno y su relación con el sexo de los pacientes con EP ²³.

4.4. CALIDAD DE VIDA

El sexo también influye en la forma en que los síntomas clínicos afectan la calidad de vida de los pacientes con EP y su capacidad para realizar actividades de la vida diaria, participar en actividades sociales y acceder a la atención médica.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es una escala multidimensional que se utiliza para evaluar el impacto de la enfermedad y sus tratamientos.

Un estudio reciente que exploró la relación entre tres dominios CVRS (funcionamiento físico, cognición, socioemocional) y variables sociodemográficas no reveló un efecto de sexo. Sin embargo, el sexo femenino demostró ser un predictor negativo para el funcionamiento físico y socioemocional de la CVRS. Por el contrario, en un estudio prospectivo sobre una cohorte de pacientes con EP idiopática en Alemania, las pacientes informaron de más problemas en todas las dimensiones, excepto en el autocuidado ^{8,24}.

Unos de los aspectos que ha afectado a la calidad de vida de los pacientes ha sido el impacto de la pandemia por COVID-19 ya que los síntomas de estos pacientes han empeorado; y es que las conclusiones de un estudio realizado por la Sociedad Española de Neurología (SEN) entre más de 600 españoles con EP, afirman que el 66% de los pacientes experimentó un empeoramiento de sus síntomas durante el confinamiento. Además, un 70% de los pacientes consideraban que la pandemia les había afectado negativamente ²⁵. Se desconoce el efecto que tendrá a lo largo de los próximos años en los pacientes con EP y las diferencias en cuanto al sexo que pueden llegar a surgir.

Un ejemplo del aumento de la sintomatología tiene relación con el estrés de la situación actual, ya que el estrés ha demostrado que en pacientes con EP puede empeorar síntomas como el temblor, bloqueos de la marcha o discinesias.

Además, la investigación clínica de la EP se ha visto afectada por esta pandemia por las prohibiciones que impusieron algunas instituciones con respecto a los ensayos clínicos e investigaciones.

Los expertos han realizado algunas recomendaciones sobre el COVID-19 y la EP, entre las que se podrían remarcar:

- Es posible que sea necesario posponer las cirugías de estimulación cerebral profunda.
- La cuarentena puede producir que los pacientes con enfermedad de Parkinson dejen de tener un estilo de vida activo por lo que pueden fomentar los juegos de ejercicios de realidad virtual o los instrumentos de ejercicios en el hogar.
- En caso de infección por COVID-19, el médico debe garantizar el mantenimiento de los medicamentos previos para la EP, especialmente la levodopa para evitar la rigidez con contracturas y la insuficiencia respiratoria ²⁶.

5. MARCADORES Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de la enfermedad no se comprende del todo bien. A pesar de la presencia de casos familiares, la EP es una enfermedad idiopática multifactorial causada por la interacción entre factores genéticos y ambientales. Los estudios genéticos han identificado un número creciente de polimorfismos de riesgo, pero aún se desconocen los factores de riesgo ambientales.

5.1. FACTORES GENÉTICOS

Dentro de los pocos biomarcadores que existen en la EP, cabe destacar la importancia del urato. El urato es una sustancia de desecho que aparece cuando el cuerpo metaboliza las bases nitrogenadas púricas, el cual posee propiedades antioxidantes y neuroprotectoras.

Este es un factor modificable y un biomarcador potencial de la EP, ya que los niveles altos de urato se asocian con un riesgo bajo y una progresión más lenta de la EP idiopática ²⁷.

Sin embargo, los niveles de urato en sangre, en relación al riesgo de EP según el sexo, siguen siendo un tópico controvertido ya que las concentraciones más bajas de urato predicen el pronóstico de la enfermedad, y están inversamente relacionados con la gravedad de la enfermedad en los hombres; pero no en las mujeres ²⁸.

Curiosamente, los datos más recientes han hecho más grande esa relación urato-sexo. Con un estudio de casos y controles basado en cerca de noventa mil participantes de tres cohortes estadounidenses en curso, Gao et al. ²⁹ realizó un análisis que mostró que los hombres con concentraciones más altas de urato tenían menor riesgo de tener en un futuro EP, pero no las mujeres. Esto sugiere que el urato puede proteger contra el riesgo de EP o podría retrasar la progresión de la enfermedad en la etapa preclínica de la enfermedad únicamente en hombres.

Otros factores pueden contrarrestar los posibles efectos neuroprotectores del urato en las mujeres o pueden predominar los estrógenos para determinar el menor riesgo de EP entre las mujeres. Estos datos, combinados con la evidencia sobre los SNM, respaldan la necesidad de estrategias basadas en el sexo que incluyan biomarcadores clínicos y séricos para identificar los casos de EP prodrómica.

Por otro lado, la asociación entre mutaciones en el gen GBA1, que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y el desarrollo de la EP ha dado importancia al papel que tienen las mutaciones en genes relacionados con los lisosomas como factores de riesgo de la EP. Los lisosomas están implicados en la degradación de la alfa-sinucleína y la disfunción lisosómica podría desencadenar su acumulación, ayudando a la patogénesis de la enfermedad ²⁹. Alcalay et al ³⁰ mostraron que existe un vínculo entre el estado de la EP y la actividad reducida de la galactosidasa alfa, una enzima lisosomal codificada en el cromosoma X. A diferencia de la enzima anterior, esta asociación debería ser dependiente del sexo, alcanzando importancia sólo entre las mujeres.

También la expresión de polimorfismos específicos puede estar influenciada por el sexo. Uno de los factores más comunes que causan la EP en el mundo son las mutaciones en el gen LRRK2, las cuales se heredan con un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta y está relacionada con la edad. Varios estudios sugieren que el mayor número de los pacientes con EP asociada a esta mutación son probablemente mujeres. Sin embargo, los factores asociados con el reequilibrio de la proporción de hombres a mujeres en la EP asociada a LRRK2 en comparación con la EP idiopática son desconocidos. De hecho, los autores señalan la necesitan de más estudios para evaluar el efecto del sexo en los factores genéticos y ambientales que determinan el riesgo de EP ³¹.

5.2. FACTORES MEDIOAMBIENTALES

Dentro de los factores medioambientales, uno de los más importantes relacionado con el riesgo de la EP es el estrés crónico. Un estudio, que asocia el estrés ocupacional y el riesgo de EP, mostró que un alto control laboral aumenta el riesgo de EP; y este es más fuerte cuando se trata de mujeres de bajo nivel ³², siendo las condiciones de trabajo psicosociales adversas una fuente potencial de estrés relevante.

Relacionado con la exposición ocupacional destacan aquellas que se relacionan con productos neurotóxicos. Existe un aumento del riesgo de EP en grupos ocupacionales como agricultores, trabajadores de la madera, pintores, trabajadores metalúrgicos y los expuestos a plaguicidas, disolventes y metales. Sin embargo, es difícil diferenciar en la distribución de ocupaciones y patrones de exposición entre hombres y mujeres, lo cual complica una evaluación realista del posible impacto en relación con el sexo ³³.

La actividad física es otro factor importante del estilo de vida que puede afectar en el inicio, la gravedad y la progresión de la EP ya que unos niveles elevados de ejercicio en la mediana edad se asocian con un menor riesgo de EP, un mejor pronóstico de la enfermedad y menores tasas de complicaciones graves ³⁴. Esto es de gran importancia para el sexo femenino ya que son las mujeres de edad avanzada las que pueden ser particularmente vulnerables a la inactividad y sus complicaciones ³⁵.

6. TRATAMIENTO

6.1. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Aunque las recomendaciones terapéuticas para la EP tienen en cuenta la edad, la discapacidad motora y la presencia de complicaciones relacionadas con la enfermedad, hasta la fecha no se dispone de asesoramiento orientado al sexo, aun siendo uno de los determinantes fundamentales de los SM y SNM ³¹.

El tratamiento de la EP se basa en el control de los SM mediante suplementos con levodopa o L-DOPA, precursor metabólico de la dopamina. Sin embargo, la terapia a largo plazo con levodopa está asociada con el desarrollo de complicaciones motoras, como discinesia (asociada a los niveles plasmáticos sostenidos de levodopa) o fenómenos de “apagones” ⁸.

Las mujeres presentan mayor biodisponibilidad de levodopa, la cual depende de la actividad de dos enzimas catabólicas: la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa-B (MAO-B), cuyos genes codificantes se localizan en el cromosoma 22 y Cromosoma X, respectivamente.

La evidencia reciente perfiló las características de un subgrupo de pacientes que informaron de una “respuesta frágil” a la levodopa, definida como la presencia de discinesia altamente incapacitante después de dosis pequeñas (100 mg o menos por dosis). Los sujetos extremadamente sensibles son principalmente mujeres (58%) con menor peso o menor índice de masa corporal, enfermedad de mayor duración y muchos años con levodopa, incluso con dosis más bajas en comparación con los pacientes sin una “respuesta frágil”. Sin embargo, en este estudio se pasa por alto el trasfondo genético de los pacientes con “respuesta frágil” ³⁶. De hecho, el menor peso corporal femenino por sí solo no explica por completo la diferencia de sexo en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la levodopa. Además, los polimorfismos genéticos también pueden tener un papel en la modulación del riesgo de discinesia; por ejemplo, el polimorfismo DRD2 tiene un efecto protector contra el desarrollo de discinesia solo en hombres.

No todos los pacientes con EP tienen una “respuesta frágil”, lo que da a entender que este subgrupo tiene unas características propias que los ponen en riesgo. Se necesitan estudios prospectivos ad hoc para aclarar por qué las mujeres con EP tienen tasas más altas de complicaciones relacionadas con la levodopa y están en riesgo de presentar esta “respuesta frágil” ³¹.

En relación a los fármacos asociados a los SNM, los antipsicóticos son importantes para el tratamiento de pacientes con EP en los que las alucinaciones y la psicosis lleguen a ser incapacitantes. Sin embargo, estos fármacos se han asociado con un aumento de la mortalidad y morbilidad de pacientes de mayor edad. A los pacientes de edad avanzada varones se les suele prescribir con más frecuencia antipsicóticos durante el la EP a pesar de una posible ausencia de un diagnóstico claro con respecto a las pacientes femeninas. Esto puede estar relacionado con el hecho de que los hombres son más propensos a volverse agresivos y difíciles de ayudar cuando la enfermedad se complica por la psicosis, en comparación con las mujeres ⁸.

6.2. ESTRÓGENOS

Los estrógenos son compuestos endógenos con niveles que varían de manera natural a lo largo del ciclo de vida. Sus efectos están generalizados dentro y fuera del cerebro y algunos estudios tienen dificultades para evaluar algunas de sus variables complejas como la variabilidad en la exposición al estrógeno endógeno/exógeno y la interfaz entre los cambios hormonales y el inicio/progresión de una enfermedad crónica ³¹.

La mayor prevalencia e incidencia de la EP en los hombres en comparación con las mujeres y el posible retraso en la aparición de los síntomas en el sexo femenino, ha llevado a preguntarse si el estrógeno tiene un papel neuroprotector o modificador en la EP y las posibles diferencias de sexo que existen, dando lugar a estudios con hallazgos interesantes pero inconcluyentes.

Se cree que los factores que llevan a la degeneración neuronal dopaminérgica y no dopaminérgica en la EP son multifactoriales (el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial, etc.) pero también se cree que los estrógenos tienen influencia en la síntesis, el metabolismo y el transporte de la dopamina, pudiendo modular también la función del receptor de la dopamina ³⁷. Esto se relaciona con el hecho de que las mujeres desarrollan la EP durante el climaterio, lo que sugiere que la falta de estrógenos influye en la patología de la enfermedad debido a su influencia en la función mitocondrial y la respuesta al estrés oxidativo; quedando así demostrado el efecto protector de los estrógenos contra el daño dopaminérgico. Aunque los datos son contradictorios, hay un vínculo entre una exposición más prolongada a los estrógenos durante la vida en las mujeres y, por tanto, una disminución del riesgo de EP y de los síntomas más leves que aparecen al inicio de la enfermedad ³¹.

Existe también evidencia sobre la relación que ejerce el estradiol en las actividades neuromoduladoras y neuroprotectoras del cuerpo estriado y de la sustancia negra. Esto sucede a través de varios mecanismos intracelulares, que disminuyen la apoptosis de las neuronas.

Sin embargo, en comparación con el gran número de evidencias preclínicas, apenas existen estudios en humanos sobre los efectos terapéuticos de los estrógenos. Aunque algunos ensayos de pequeño tamaño han demostrado una eficacia leve de los estrógenos en dosis bajas en la mejoría de la discapacidad motora, y sobre las fluctuaciones motoras en mujeres posmenopáusicas, estos no se han probado más en una cohorte más grande ³¹.

Las inconsistencias en la terapia de reemplazo de estrógenos, la duración, la relación temporal del uso de estrógenos en relación con otras modalidades de tratamiento médico-quirúrgico y cómo el estrógeno puede afectar los síntomas específicos asociados con la EP hacen ver la necesidad de un mayor número de estudios a gran escala para replicar los resultados y dilucidar el papel del estrógeno en el tratamiento de los síntomas de la EP en las mujeres ³⁸.

En última instancia, dado que la exposición crónica a estrógenos se asocia con aumento del riesgo de padecer cáncer de mama y enfermedad coronaria, los riesgos pueden llegar a superar los beneficios ³⁹.

6.3. INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico bilateral es eficaz en pacientes con EP con fluctuaciones motoras, aunque esta opción está infrautilizada ⁴⁰.

La ECP proporciona beneficios en ambos sexos al observarse una mejoría clínica y una reducción del uso de medicamentos. En los varones, la ECP ha provocado una mejoría de la camptocormia, que es un síntoma caracterizado por una flexión severa involuntaria de la columna cuando la persona está en bipedestación o caminando, y que desaparece cuando está tumbado. A pesar de que la ECP provocará este cambio positivo en los hombres, tuvo mayor impacto en las ABVD y la calidad de vida de las mujeres ⁴¹.

Además, esta intervención es más efectiva cuanto menor sea la edad de la mujer, ya que quienes realizan ECP en una edad más avanzada, muestran una duración más prolongada de la enfermedad, una enfermedad más grave y mucha más discinesia en el momento de la cirugía.

Informes recientes demuestran que, debido a su eficacia sobre el estado psicomotor y la reducción del tratamiento, la estimulación cerebral profunda es una opción segura en el tratamiento de mujeres jóvenes con EP que, por ejemplo, desean quedarse embarazadas ⁴².

Por último, la ECP profunda es un enfoque válido para aliviar la discapacidad en pacientes con "respuesta frágil" a la levodopa, que en su mayoría son mujeres ³¹.

7. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA EP

La enfermería puede incidir de forma positiva, mediante la educación para la salud, en los autocuidados del paciente y en la capacidad de los familiares para atender las necesidades, tanto físicas como emocionales derivadas de la EP. Además, puede incorporar los datos analizados en el presente trabajo teniendo en consideración para todo lo anterior el sexo del paciente.

Una detección precoz del diagnóstico de la EP mejorará la eficacia de la intervención y dará lugar a un enlentecimiento del progreso de la enfermedad. Es muy importante que el propio paciente conozca el pronóstico de su enfermedad para que pueda participar en el establecimiento de los cuidados que se le van a prestar. Se le pueden presentar diferentes alternativas para que escoja y se le debe dar todo tipo de información para que sea consciente tanto de la naturaleza de la enfermedad como de la progresión de los síntomas de la misma.

Aquí es donde se encuentra el principal obstáculo ya que, aunque existen protocolos establecidos sobre la actuación de la enfermería con respecto a la EP, a día de hoy no se hace distinción en cuanto al sexo del paciente y es la propia enfermera la que tendría que buscar cómo se desarrolla y evoluciona la enfermedad en hombre y mujeres para saber abordarlo de la manera más efectiva.

Una vez analizados los estudios descritos, se debe incidir en los aspectos que sean más comunes en cada sexo, ya que es a través de un correcto conocimiento como el paciente se va a sentir seguro sobre sus expectativas y con menor carga psicológica, ya que conocerá las dificultades a las que se va a enfrentar.

También desde la educación para la salud se puede incidir positivamente sobre la capacidad de las familiares para atender las necesidades del paciente y favorecer que pueda recibir cuidados en su unidad familiar, lo cual reduce la tasa de pacientes institucionalizados con esta enfermedad y los riesgos de infección que existen actualmente en relación a la pandemia, contribuyendo a su bienestar emocional ⁴³.

8. CONCLUSIONES

Cada vez existe mayor cantidad de estudios que apoyan la afirmación de que la EP varía con respecto a hombres y mujeres, pudiéndose ver en la sintomatología clínica, el curso de la enfermedad, los factores de riesgo, los biomarcadores y los tratamientos.

Sin embargo, a pesar de la existencia de todos estos datos, los estudios publicados en esta área con respecto a las mujeres están infrarrepresentados.

Tal y como muestran los artículos que se han utilizado en esta revisión, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones motoras y no motoras en comparación con los hombres, lo cual contrasta con la deficiencia de opciones que existen con respecto a tratamientos específicos y efectivos para estas diferencias clínicas.

Por ello el objetivo que se debe alcanzar es el de instaurar nuevos caminos para la creación de tratamientos e intervenciones personalizadas de la EP que estimulen a los profesionales sanitarios a tener especial consideración con las cuestiones específicas del sexo en la EP y considerar las necesidades de las mujeres que padecen esta enfermedad.

Uno de los campos en los que se debe incidir es en el papel que tiene la enfermería en Atención Primaria respecto a la EP, ya que es aquí donde se debe favorecer la detección precoz y el abordaje integral y coordinado del Parkinson. Sin embargo, debido a la ausencia de documentos oficiales que presenten una forma de actuación específica y que haga distinción entre hombres y mujeres, la labor a día de hoy resulta muy complicada.

Por ello se deberían desarrollar intervenciones personalizadas y diseñar programas innovadores que satisfagan los distintos requisitos de ambos sexos con EP. Es una línea que vale la pena seguir y que merecerá una mayor atención por parte de la comunidad científica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brandín-De la Cruz N, Secorro N, Calvo S, Benyoucef Y, Herrero P, Bellosta-López P. Entrenamiento antigravitatorio e inmersivo de realidad virtual para la rehabilitación de la marcha en la enfermedad de Parkinson: estudio piloto y de viabilidad. *Revista de Neurología* [Internet] 2020 [acceso 10 de marzo 2021]; 71 (12): [447-454]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2020352#b02>
2. Asociación Cantabra de Parkinson [sede Web]. Cantabria: Asociación Cantabra de Parkinson; 2021 [acceso 10 de marzo 2021]. Qué es el Parkinson. Disponible en: <http://parkinsoncantabria.com/enfermedad-tratamientos/que-es-parkinson/>
3. Parkinson Federación Española [sede Web]. Madrid: Parkinson Federación Española; 2019 [acceso 10 de marzo 2021]. DÍA MUNDIAL DEL PÁRKINSON 2019. Disponible en: <https://www.esparkinson.es/diamundialdelparkinson/>
4. Etimologías de Chile [sede Web]. EEUU: Anders V; [acceso 10 de marzo 2021]. Expresiones: Enfermedad de Parkinson. Disponible en: <http://etimologias.dechile.net/Expresiones/?Enfermedad-de-Parkinson>
5. Parkinson Federación Española [sede Web]. Madrid: Parkinson Federación Española; 2017 [acceso 10 de marzo 2021]. CONOCE LA ENFERMEDAD. Disponible en: <https://www.esparkinson.es/espacio-parkinson/conocer-la-enfermedad/>
6. Psicología y Mente [sede Web]. Barcelona: Figueroba A; 2017 [acceso 10 de marzo 2021]. Sustancia negra: qué es, funciones y trastornos relacionados. Disponible en: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/sustancia-negra>
7. PsicoActiva [sede Web]. Barcelona: Muñoz S; 2017 [revisión 5 de mayo 2021; acceso 10 de marzo 2021]. La Sustancia Negra del cerebro, anatomía, función y su relación con el Párkinson. Disponible en: <https://www.psicoactiva.com/blog/la-sustancia-negra-del-cerebro-anatomia-funcion-relacion-parkinson/>
8. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?. *J Parkinsons Dis* [Internet] 2019 [acceso 3 de abril 2021]; 9 (3): 501-515. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700650/>. JPD-191683.
9. Pavon JM, Whitson HE, Okun MS. Parkinson's disease in women: a call for improved clinical studies and for comparative effectiveness research. *Maturitas* [Internet] 2010 [acceso 3 de abril 2021]; 65 (4): 352–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117891/>. PMID: 20117891.
10. Larsson V, Torisson G, Londos E (2018) Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLOS ONE* [Internet] 2018 [acceso 3 de abril 2021] 13 (8): Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0202044>.
11. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2007 [acceso 3 de abril 2021]; 78 (8): 819-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098842/>. PMID: 17098842.
12. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* [Internet] 2016 [acceso 3 de abril 2021]; 46 (4): 292-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105081/>. PMID: 27105081.

13. Park K, Oeda T, Kohsaka M, Tomita S, Umemura A, Sawada H. Low body mass index and life prognosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet] 2018 [acceso 3 de abril 2021]; 55: 81-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784560/>. PMID: 29784560.
14. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* [Internet] 2005 [acceso 12 de abril 2021]; 252 (10): 1201-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151602/>. PMID: 16151602.
15. Parashos SA, Bloem BR, Browner NM, Giladi N, Gurevich T, Hausdorff JM, et al. What predicts falls in Parkinson disease?: Observations from the Parkinson's Foundation registry. *Neurol Clin Pract*. [Internet] 2018 [acceso 12 de abril 2021]; 8 (3): 214-222. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105161/>. PMID: 30105161.
16. Rodríguez M, Cervantes A. La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Arch Neurocién* [Internet] 2014 [acceso 12 abril 2021]; 19 (3): 157-163. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68874>
17. Brox Alcañiz E. Análisis de voces de enfermos de Parkinson utilizando el espectro de modulación [Tesis]. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid; 2016. Disponible en: http://oa.upm.es/44874/6/TFG_ESTHER_BROX_ALCANIZ.pdf.
18. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, et al. The "Gender Factor" in Wearing-Off among Patients with Parkinson's Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2015 [acceso 12 de abril 2021]; 2015: 10 páginas. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2015/787451/>.
19. Sauerbier A, Lenka A, Aris A, Pal PK. Chapter Twelve - Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: Gender and Ethnic Differences. En Chaudhuri KR, Titova N, editors. *International Review of Neurobiology*. EEUU: Academic Press Inc. [Internet]; 2017 [acceso 12 de abril 2021]; 133: 417-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774217300892?via%3Dihub>. ISSN: 0074-7742.
20. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. [Internet] 2012 [acceso 12 de abril 2021]; 259 (8): 1639-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237822/>. PMID: 22237822.
21. Solla P, Cannas A, Ibba FC, Loi F, Corona M, Orofino G, Marrosu MG, Marrosu F. Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. [Internet] 2012 [acceso 12 de abril 2021]; 323 (1-2): 33-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935408/>. PMID: 22935408.
22. Kleiner-Fisman G, Martine R, Lang AE, Stern MB. Development of a non-motor fluctuation assessment instrument for Parkinson disease. *Parkinsons Dis*. [Internet] 2011 [acceso 12 de abril 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860778/>. PMID: 21860778
23. International Parkinson and Movement Disorder Society [sede Web]. Milwaukee: International Parkinson's Disease Non-Motor Group; 2007 [acceso 14 de abril 2021]. Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease. Disponible en: <https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/NMSS.pdf>

24. Balzer-Geldsetzer M, Klotsche J, LANDSCAPE Consortium, Dodel R, Riedel O. Quality of life in a German cohort of Parkinson's patients assessed with three different measures. *J Neurol* [Internet] 2018 [acceso 6 de mayo 2021]; 265 (11): 2713-2722. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209651/>.
25. VADEMECUM [sede Web]. Madrid: VADEMECUM; publicado 14 de abril 2021 [acceso 31 de mayo 2021]. Según los expertos la pandemia ha empeorado los síntomas en los pacientes con la párkinson. Disponible en: https://www.vademecum.es/amp/noticia-15253-15253_15253
26. Curemos el Parkinson [sede Web]. A Coruña: Santos D.; 2020 [acceso 31 de mayo 2021]. COVID-19 y enfermedad de Parkinson: ¿Qué impacto tendrá la pandemia en los pacientes?. Disponible en: <https://curemoselparkinson.org/articulos-cientificos/covid-19-y-enfermedad-de-parkinson-que-impacto-tendra-la-pandemia-en-los-pacientes/>
27. Ikeda K, Nakamura Y, Kiyozuka T, Aoyagi J, Hirayama T, Nagata R, et al. Serological profiles of urate, paraoxonase-1, ferritin and lipid in Parkinson's disease: changes linked to disease progression. *Neurodegener Dis.* [Internet] 2011 [acceso 30 de abril 2021]; 8 (4): 252-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282940/>. PMID: 21282940.
28. Caranci G, Piscopo P, Rivabene R, Traficante A, Rizzo B, Castellano AE, et al. Gender differences in Parkinson's disease: focus on plasma α -synuclein. *J Neural Transm* [Internet] 2013 [acceso 30 de abril 2021]; 120 (8): 1209-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328951/>. PMID: 23328951.
29. Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women. *Neurology* [Internet] 2016 [acceso 30 de abril 2021]; 86 (6): 520-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764029/>. PMID: 26764029.
30. Alcalay RN, Wolf P, Levy OA, Kang UJ, Waters C, Fahn S, et al. Alpha galactosidase A activity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* [Internet] 2018 [acceso 30 de abril 2021]; 112: 85-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369793/>. PMID: 29369793.
31. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, et al. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol* [Internet] 2017 [acceso 30 de abril 2021]; 264: 1583-1607. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-016-8384-9>
32. Sieurin J, Andel R, Tillander A, Valdes EG, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational stress and risk for Parkinson's disease: A nationwide cohort study. *Mov Disord* [Internet] 2018 [acceso el 17 de mayo 2021]; 33 (9): 1456-1464. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145813/>. PMID: 30145813.
33. Teschke K, Marion S.A, Tsui J.K, Shen H, Rugbjerg K, Harris M.A. Parkinson's Disease and Occupation: Differences in Associations by Case Identification Method Suggest Referral Bias. *Am. J. Ind. Med.* [Internet] 2014 [acceso el 17 de mayo 2021]; 57: 163-171. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajim.22272>
34. Rafferty MR, Schmidt PN, Luo ST, Li K, Marras C, Davis TL, et al. Regular Exercise, Quality of Life, and Mobility in Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis of National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Data. *J Parkinsons Dis.* [Internet] 2017 [acceso 17 de mayo 2021]; 7 (1): 193-202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858719/>. PMID: 27858719.
35. Mantri S, Fullard ME, Duda JE, Morley JF. Physical Activity in Early Parkinson Disease. *J Parkinsons Dis.* [Internet] 2018 [acceso 17 de mayo 2021]; 8 (1): 107-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480222/>. PMID: 29480222.

36. Martinez-Ramirez D, Giugni J, Vedam-Mai V, Wagle Shukla A, Malaty IA, McFarland NR, et al. The "brittle response" to Parkinson's disease medications: characterization and response to deep brain stimulation. PLoS One [Internet] 2014 [acceso 22 de mayo 2021]; 9 (4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733172/>. PMID: 24733172.
37. Morissette M, Di Paolo T. Sex and estrous cycle variations of rat striatal dopamine uptake sites. Neuroendocrinology [Internet] 1993 [acceso 23 de marzo de 2021]; 58 (1): 16-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8264850/>. PMID: 8264850.
38. Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease?. Parkinsonism Relat Disord [Internet] 2002 [acceso 23 de marzo 2021]; 8 (5): 289-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15177058/>. PMID: 15177058.
39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA [Internet] 2002 [acceso 23 de marzo 2021]; 288 (3): 321-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/>. PMID: 12117397.
40. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord. [Internet] 2006 [acceso 15 de mayo 2021]; 21 (14): 290-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16892449/>. PMID: 16892449.
41. Hariz GM, Limousin P, Zrinzo L, Tripoliti E, Aviles-Olmos I, Jahanshahi M, et al. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. [Internet] 2013 [acceso 15 de mayo 2021]; 128 (4): 281-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550919/>. PMID: 23550919.
42. Scelzo E, Mehrkens JH, Bötzel K, Krack P, Mendes A, Chabardès S, et al. Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Experience from a Series of "DBS Babies". Front Neurol. [Internet] 2015 [acceso 15 de mayo 2021]; 6: 191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556026/>. PMID: 26388833.
43. Real Martínez SE. Cuidados de enfermería en pacientes con Enfermedad de Parkinson: una revisión bibliográfica [Tesis]. Cantabria: Universidad de Cantabria; 2019. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/15858>

10. ANEXOS

Anexo 1: Escala de Hoehn y Yahr

Escala de Hoehn y Yahr (*)	
0	No hay signos de enfermedad.
1	Enfermedad exclusivamente unilateral.
1,5	Afectación unilateral y axial.
2	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
2,5	Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)
3	Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
4	Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

Anexo 2: UPDRS. Escala Unificada para la Enfermedad del Parkinson

MDS-UPDRS Parte IA	
Deterioro cognitivo	Ansiedad
Alucinaciones y psicosis	Apatía
Ánimo depresivo	Disregulación dopaminérgica
MDS-UPDRS Parte IB	
Insomnio	Estreñimiento
Somnolencia diurna	Hipotensión ortostática
Dolor	Fatiga
Problemas urinarios	
MDS-UPDRS Parte II	
Habla	Escritura
Saliva y babeo	Pasatiempos
Masticación y deglución	Vuelta en cama
Comer	Temblor
Vestirse	Levantarse
Higiene	Caminar y equilibrio
Congelamiento o bloqueos	
MDS-UPDRS Parte III	
Lenguaje	Congelamiento de la marcha
Expresión facial	Estabilidad postural
Rigidez	Postura
Golpeteo de dedos de las manos	Espontaneidad global del movimiento
Movimientos con las manos	Temblor postural de las manos
Pronación-supinación de las manos	Temblor de acción de las manos
Golpeteo con los dedos de los pies	Amplitud del temblor de reposo
Agilidad de las piernas	Persistencia del temblor del reposo
Levantarse de la silla	Marcha
MDS-UPDRS Parte IV	
Tiempo con discinesias	Impacto de las fluctuaciones
Impacto funcional de discinesias	Complejidad de las fluctuaciones
Tiempo en estado OFF	Distonía en OFF

El rango de puntuación de la parte IA es de 0 a 24 puntos, el de la parte IB es de 0 a 28 puntos, el de la parte II, de 0 a 52 puntos, el de la parte III, de 0 a 132, y el de la parte IV, de 0 a 24 puntos, con una puntuación total máxima de 260 puntos.

Anexo 3

Escala de evaluación de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson

Paciente n°: Iniciales: Edad:

Los síntomas que se evalúan se refieren al último mes. Cada síntoma se puntúa de la siguiente forma:

Gravedad: 0 = Ninguna;
1 = Leve: presencia del síntoma pero causa poco malestar o alteración al paciente;
2 = Moderada: causa alguna molestia o alteración al paciente;
3 = Grave: importante fuente de malestar o alteración para el paciente.

Frecuencia: 1 = Raramente (<1 vez/sem);
2 = Ocasional (1 vez/sem);
3 = Frecuente (varias veces por semana);
4 = Muy frecuente (diariamente o manera continua).

La puntuación de cada dominio se obtiene sumando el resultado de gravedad x frecuencia de los ítems que lo componen. No se incluyen respuestas Sí/No en el cálculo final de gravedad x frecuencia (el texto entre paréntesis en las preguntas de la escala se incluye como ayuda).

	Gravedad	Frecuencia	Frecuencia x gravedad
Dominio 1: Sistema cardiovascular, incluye caídas			
1. ¿Nota el paciente mareo, aturdimiento o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se cae el paciente por desmayo o pérdida de conocimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 2: Sueño/fatiga			
3. ¿Se queda el paciente adormilado o se duerme sin querer durante las actividades diurnas? (Por ejemplo, durante una conversación, las comidas o viendo la televisión o leyendo.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Limitan la fatiga (cansancio) o falta de energía (no el entrecimiento) las actividades diurnas del paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tiene dificultad el paciente para dormirse o permanecer dormido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Cuando el paciente está inactivo, bien sea sentado o tumbado, ¿siente la necesidad de mover las piernas o siente inquietud en las piernas que mejora con el movimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 3: Estado de ánimo/Apatía			
7. ¿Ha perdido interés el paciente por lo que le rodea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Ha perdido interés el paciente en realizar actividades o le falta motivación para empezar nuevas actividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se siente el paciente nervioso, preocupado o asustado sin razón aparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Parece el paciente triste o deprimido o ha referido tener tales sentimientos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Tiene el paciente un estado de ánimo aplanado, sin los altibajos normales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿Tiene el paciente dificultad para sentir placer con sus actividades habituales o refiere que no son placenteras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 4: Problemas perceptivos/alucinaciones			
13. ¿Refiere el paciente ver cosas que no están?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Cree el paciente cosas que no son verdad? (Por ejemplo, sobre intención de daño, robo o infidelidad.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Ve doble el paciente? (2 objetos reales separados; no visión borrosa.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>

	Gravedad	Frecuencia	Frecuencia x gravedad
Dominio 5: Atención/memoria			
16. ¿Tiene el paciente problemas para mantener la concentración mientras realiza actividades? (Por ejemplo, lectura o conversación.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Olvida el paciente cosas que le han dicho hace poco o hechos que ocurrieron hace pocos días?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Se olvida el paciente de hacer cosas? (Por ejemplo, tomar sus pastillas o apagar electrodomésticos.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 6: Tracto gastrointestinal			
19. ¿Babea el paciente durante el día?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿Tiene el paciente dificultad para tragar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿Sufre el paciente estreñimiento? (Defecar menos de tres veces a la semana.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 7: Función urinaria			
22. ¿Tiene dificultad el paciente para retener la orina? (Urgencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿Tiene que orinar el paciente en el transcurso de 2 horas desde la última vez? (Frecuencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ¿Tiene que levantarse el paciente habitualmente a orinar por la noche? (Nocturia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 8: Función sexual			
25. ¿Se ha alterado el interés del paciente por el sexo? (Muy aumentado o disminuido – por favor, subrayar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ¿Tiene problemas el paciente para mantener relaciones sexuales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 9: Miscelánea			
27. ¿Sufre el paciente dolor no explicable por otros padecimientos? (¿Está relacionado con la toma de medicamentos y se alivia con los fármacos antiparkinsonianos?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ¿Refiere el paciente algún cambio en su capacidad para percibir sabores u olores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. ¿Refiere el paciente algún cambio reciente en su peso? (No relacionado con hacer dieta.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. ¿Suda el paciente excesivamente? (Sin relación con un ambiente caluroso.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
<u>PUNTUACIÓN TOTAL:</u>			<input type="checkbox"/>